

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 063 705

② Número de solicitud: 9301312

⑤ Int. Cl. 5: C07D 401/12

//(C07D 401/12

C07D 213:89

C07D 235:28)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: 14.06.93

⑦1 Solicitante/es:
Laboratorios S.A.L.V.A.T. S.A.
Gall 30-36
08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, ES

③ Fecha de publicación de la solicitud: 01.01.95

⑦2 Inventor/es: Monserrat Vidal, Carlos y
Serra Macia, Xavier

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.01.95

⑦4 Agente: Ferreguela Colón, Eduardo

⑤ Título: Intermedio para la síntesis de lansoprazol y su procedimiento de obtención.

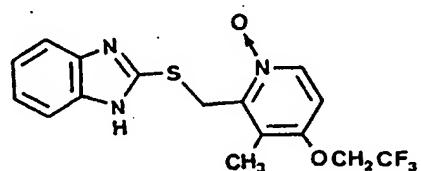
⑥7 Resumen:

Intermedio para la síntesis de lansoprazol y su procedimiento de obtención.

Producto químico de fórmula (I), llamado N-óxido de 2 - [[1H - benzimidazol - 2- il] tio] metil] -3- metil -4 - (2, 2, 2 - trifluoroetoxi) piridina, utilizable como intermedio para la síntesis del principio activo farmacéutico, antiulcero y comercial, llamado lansoprazol.

Procedimiento de preparación de (I) a partir del N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina. Procedimiento de utilización del producto (I) como intermedio en la síntesis de lansoprazol caracterizado porque el grupo N-óxido de piridina de (I) se reduce a piridilo mediante tricloruro de fósforo en cloroformo o dimetilformamida, dando el 2 - [[3 - metil -4 - (2, 2, 2 - trifluoroetoxi) -2- piridil]metil]tio] -1H- benzimidazol, y porque éste se oxida a lansoprazol mediante hidroperóxido de ter-butilo en presencia de un compuesto de vanadio como catalizador.

La invención es útil para obtener industrialmente lansoprazol de forma más pura y con mayor rendimiento.

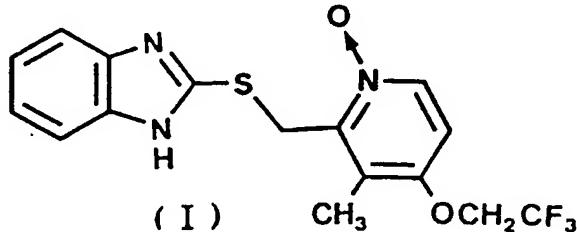


(I)

DESCRIPCION

El objeto de la presente invención es un nuevo producto, de fórmula (I) y llamado N-óxido de 2-[[[1H -benzimidazol-2-il]tio]metil]-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina, utilizable como intermedio para la síntesis del principio activo farmacéutico, antiulceroso y comercial, llamado 2-[[[3-metil -4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H -benzimidazol o lansoprazol (III). Otros aspectos de la invención son un procedimiento de preparación de (I) a partir del N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina, y un procedimiento de utilización de (I) como intermedio en la síntesis de lansoprazol.

10

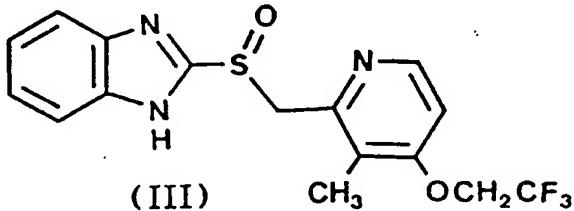


15

20

25

30



Estado de la técnica

35 La primera preparación conocida del principio activo antiulceroso de fórmula (III), cuya denominación común internacional es lansoprazol, es la correspondiente a la patente europea EP 174.726 B1, equivalente -entre otras- a la patente española ES 546.152. En esta patente se obtiene el lansoprazol (III) mediante una secuencia de seis pasos de síntesis a partir del N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina (IV), producto previamente conocido en la técnica, tal y como se resume en el *Esquema 1* adjunto. En la misma 40 patente se describe una variante de este esquema en la que el intermedio (X) se obtiene de una forma alternativa, pero sin disminuir el número total de pasos sintéticos y sin dejar de pasar por el intermedio 2-clorometil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (XI). Este intermedio (XI) se hace reaccionar con 2-mercaptopbenzimidazol para dar 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio-1H-benzimidazol (II) que se oxida para dar lansoprazol (III).

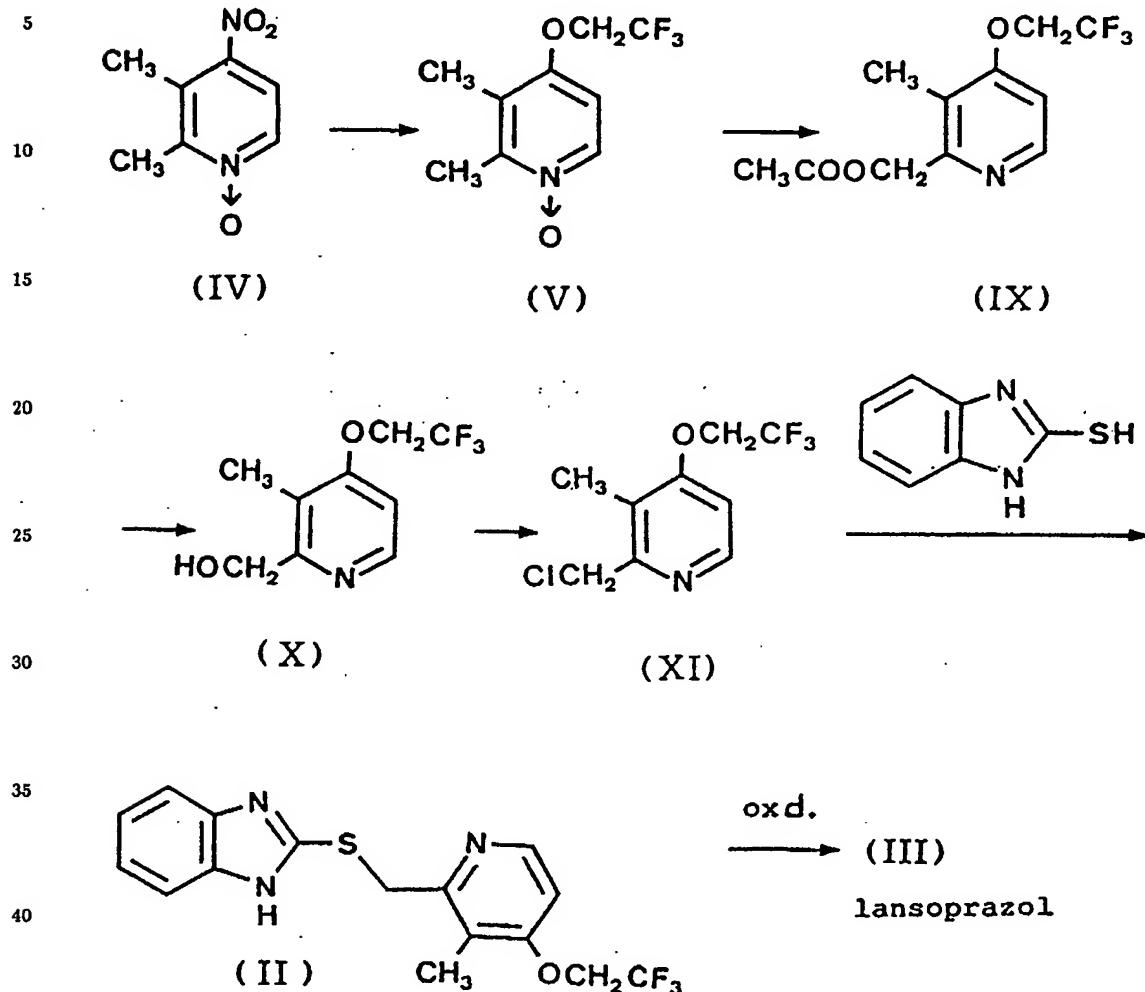
45

En la práctica el procedimiento de síntesis del Esquema 1 presenta varios problemas. Uno de ellos es el elevado número de pasos sintéticos -seis desde el producto de partida (IV)- lo cual complica su realización industrial e influye negativamente en los rendimientos globales. Otro problema adicional se refiere a la oxidación del intermedio (II) para dar lansoprazol (III). Tanto el empleo del sistema oxidante 50 descrito en la citada patente EP 174.726 (ácido m-cloroperbenzoico), como el empleo del oxidante descrito posteriormente en la patente EP 302.720 A1 (peróxido de hidrógeno en presencia de compuestos de vanadio), conducen a un crudo de lansoprazol (III)

55

(Ver esquema 1 en página siguiente).

60

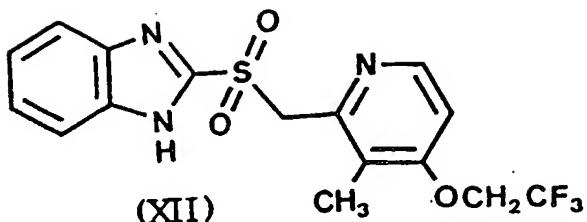


Esquema 1

contaminado por dos impurezas difíciles de eliminar, a saber, el 2 - [[3 - metil - 4 - (2, 2, 2 - trifluoroetoxi) - 2 - piridil] metil] sulfonil] - 1H - benzimidazol (XII) y el N-óxido de 2 - [[3 - metil - 4 - (2, 2, 2 - trifluoroetoxi) - 2 - piridil] metil] sulfonil] - 1H - benzimidazol (XIII), que pueden denominarse "sulfona del lansoprazol" y "N-óxido del lansoprazol", respectivamente. En la patente ES 2.026.761 se describe el uso de otro sistema oxidante (peróxido de hidrógeno en presencia de compuestos de molibdeno) para preparar omeprazol, un producto estructuralmente muy parecido al lansoprazol, mediante oxidación del correspondiente sulfuro; sin embargo, según nuestra experiencia, en la preparación de lansoprazol este último sistema oxidante es prácticamente ineficaz.

5

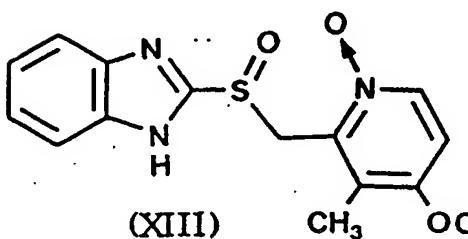
10



15

20

(XIII)



25

Descripción de la invención

La presente invención proporciona una nueva ruta de síntesis industrial de lansoprazol, ser más corta que las conocidas, y que rinde un producto final más puro. Esta ruta, comenzando desde el mismo producto (IV) que en el Esquema 1, se resume en el Esquema 2 adjunto, donde se observa que el número de pasos sintéticos se ha reducido de seis a cinco.

Un aspecto esencial de la nueva ruta sintética correspondiente a la presente invención es la utilización del N-óxido de 2-[[[1H-benzimidazol-2-il]tio]metil]-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (I) como intermedio, el cual es un producto descrito aquí por primera vez. Es pues objeto de la presente invención un procedimiento de utilización de (I) para la preparación de lansoprazol (III), caracterizado porque el grupo N-óxido de piridina de (I) se reduce a piridilo mediante un sistema reductor, dando el 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio-1H-benzimidazol (II) y porque, posteriormente, el grupo sulfuro de (II) se oxida a grupo sulfóxido mediante un sistema oxidante, dando el lansoprazol (III), el cual opcionalmente se transforma en una sal de adición del mismo.

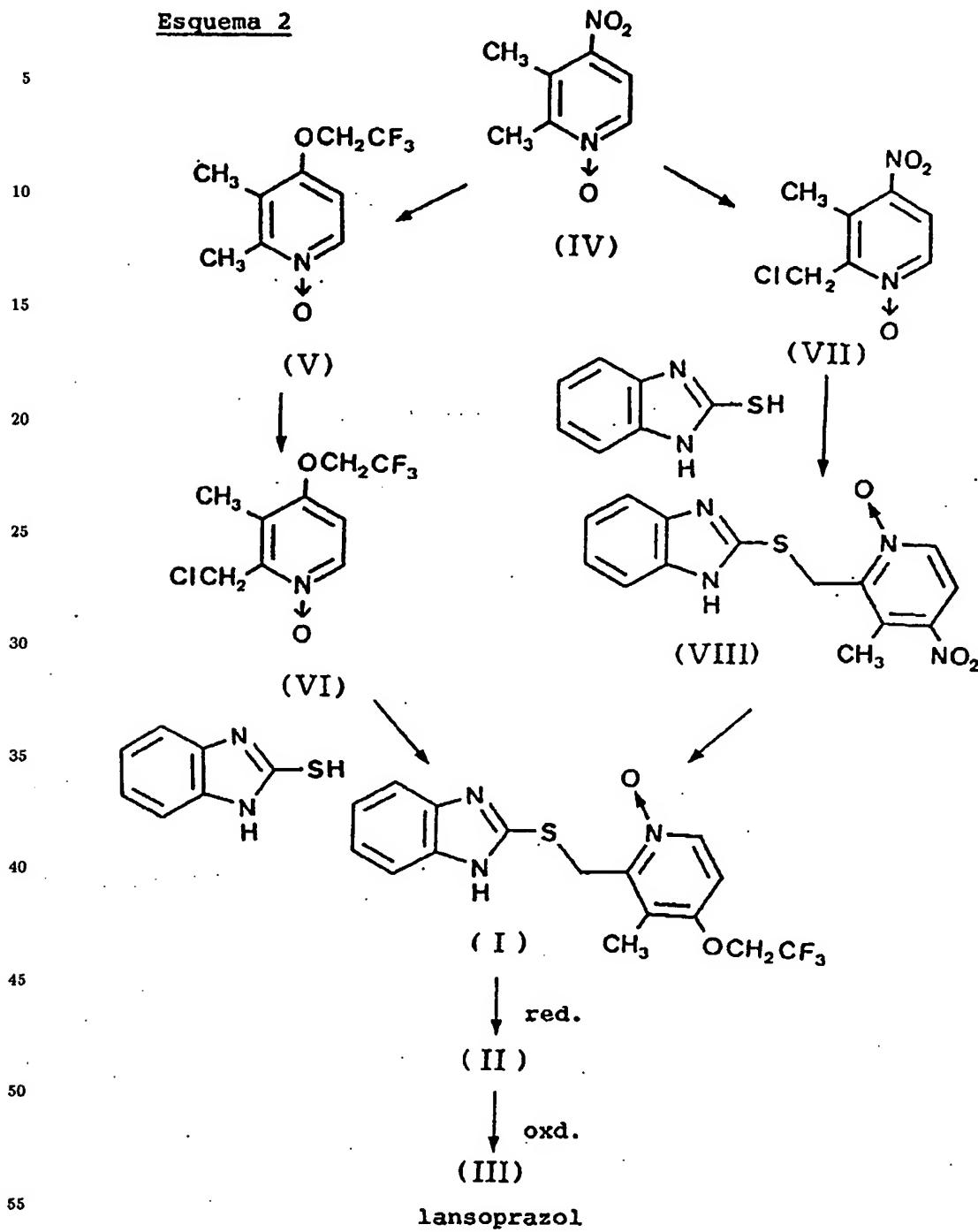
En el anterior procedimiento el sistema oxidante preferido es una solución de hidroperóxido de ter-butilo en presencia de un compuesto de vanadio como catalizador. Preferiblemente dicho compuesto de vanadio se elige entre pentóxido de vanadio, metavanadato sódico y acetilacetonato de vanadilo. La utilización del hidroperóxido de ter-butilo en lugar del peróxido de hidrógeno, conocida en la técnica, es importante

50

(Ver esquema 2 en página siguiente).

55

60

Esquema 2

para minimizar la formación de las impurezas "sulfona del lansoprazol" (XII) y "N-óxido del lansoprazol" (XIII), antes mencionadas. Igualmente importante es la elección del compuesto de vanadio como catalizador, pues hemos comprobado que la oxidación apenas tiene lugar si se usa un compuesto de molibdeno. De hecho, la eficacia observada en la utilización simultánea de hidroperóxido de ter-butilo en presencia 5 del compuesto de vanadio para la oxidación de (II) a (III), resulta sorprendente en este caso, en relación con el conocimiento general relativo a la oxidación del grupo sulfuro a grupo sulfóxido.

El hidroperóxido de ter-butilo puede usarse en agua o en disolventes orgánicos como ciclohexano o 2,2,4 -trimetilpentano. En la presente invención se prefiere la utilización en medio acuoso y en concentraciones entre 20 y 90 %, preferiblemente entre 50 y 70 %. La cantidad a utilizar de hidroperóxido de ter-butilo es la estequiométrica o un exceso, preferiblemente, de un exceso pequeño. Dicho exceso puede eliminarse después de la reacción mediante la adición de la cantidad adecuada de un agente reductor, preferiblemente una solución acuosa de tiosulfato sódico o de sulfito sódico.

Respecto a la cantidad de substrato a oxidar, la cantidad a utilizar de catalizador es pequeña, preferiblemente menor del 3 % (en moles o cantidad de substancia), y más preferiblemente, comprendida entre 15 0.1 % y 0.5 %.

La anterior reacción de oxidación puede llevarse a cabo en disolventes halogenados (p. ej. cloroformo o 20 diclorometano), éteres (p.ej. tetrahidrofurano o dioxano), alcoholes (p.ej. metanol, etanol o isopropanol), cetonas (p.ej. acetona o metiletilcetona), acetonitrilo o agua, solos o mezclados entre sí. Preferiblemente se realiza en alcoholes o mezclas hidroalcohólicas.

Las temperaturas de reacción pueden variar entre la ambiente y la de refluxo del disolvente, siendo preferidas las temperaturas entre 15 y 30 °C. En las condiciones preferidas la reacción transcurre rápidamente 25 (entre 2 y 4 h) y suavemente, proporcionando con elevado rendimiento un lansoprazol (III) de elevada pureza. En particular, no se detecta en él la formación de la impureza "N-óxido del lansoprazol" (XIII), y se reduce mucho el contenido de la impureza "sulfona del lansoprazol" (XII) respecto a los procedimientos conocidos en la técnica.

El sistema reductor preferido para la transformación -incluida en el Esquema 2- del intermedio (I) en 30 el sulfuro (II) se elige entre tricloruro de fósforo, trifenilfosfina, cinc en medio ácido, dióxido de azufre en presencia de agua, e hidrogenación catalítica. El sistema más preferido es tricloruro de fósforo en un disolvente, preferiblemente en un disolvente halogenado (p.ej. cloroformo), en dimetilformamida, o en mezclas de ambos. Las temperaturas de reacción están comprendidas entre la ambiente y la de refluxo 35 del disolvente. El sulfuro (II) puede aislarse por filtración o extracción después de alcalinizar el crudo de reacción con solución acuosa de un hidróxido o carbonato alcalino.

Como se resume en el Esquema 2, también son objeto de la presente invención dos procedimientos 40 de preparación de (I) estrechamente relacionados entre sí, ya que conllevan esencialmente las mismas transformaciones de grupos funcionales, pero en orden distinto. El primero es un procedimiento de preparación de (I) caracterizado porque se parte del N-óxido de 2,3-dimetil-4 -nitropiridina (IV) y se realiza la siguiente secuencia de transformaciones, usando reactivos y disolventes habituales:

- 45 a) cloración del N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina (IV) para dar el N-óxido de 2-clorometil-3-metil-4-nitropiridina (VII);
- b) condensación entre el N - óxido de 2 - clorometil - 3 - metil - 4 - nitropiridina (VII) y 2 - mercaptobenzimidazol para dar el N - óxido de 2 - [[1H - benzimidazol - 2 - il] tio] metil - 3 - metil - 4 - nitropiridina (VIII);
- c) reacción entre el N-óxido de 2-[[1H-benzimidazol-2-il]tio]metil-3-metil-4-nitropiridina (VIII) y 50 2,2,2 -trifluoroetanol en medio básico para dar el producto (I), seguida -si se requiere- de la adición de los disolventes, ácidos o bases necesarios para la obtención de los correspondientes solvatos o sales de adición de (I).

El segundo procedimiento, también resumido en el Esquema 2 y objeto de la presente invención, es el procedimiento de preparación de (I) caracterizado porque se parte del N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina (IV) y se realiza la siguiente secuencia de transformaciones, usando reactivos y disolventes habituales:

- 60 a) reacción entre el N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina (IV) y el 2,2,2-trifluoroetanol en medio básico para dar el N-óxido de 2,3-dimetil-4-(2,2,2 -trifluoroetoxi)piridina (V);

- b) cloración del N-óxido de 2,3-dimetil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (V) para dar el N-óxido de 2-clorometil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (VI);
 5 c) condensación entre el N-óxido de 2-clorometil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (VI) y 2-mercaptobenzimidazol para dar el producto (I), seguida -si se requiere- de la adición de los disolventes, ácidos o bases necesarios para la obtención de los correspondientes solvatos o sales de adición de (I).

Tanto la cloración de (V) para dar (VI), como la cloración de (IV) para dar (VII), se realiza preferiblemente por reacción con ácido tricloroisocianúrico, según un método descrito para la cloración de α -alquilpiridinas y α -alquilquinoleínas (*Chem. Ber.* 1987, vol. 120, p. 649). El que la reacción funcione satisfactoriamente para la cloración de (V) resulta contrario a lo esperable a la vista de la citada patente ES 2.026.761, en la cual se dice que al intentar clorar el metilo en 2 del N-óxido de 2,3,5-trimetil-4-metoxipiridina, se obtiene la cloración en el anillo aromático, rindiendo mayoritariamente el N-óxido de 2-cloro-3,5,6-trimetil-4-metoxipiridina.
 15

Un aspecto esencial de la presente invención es el producto N-óxido de 2-[[[1H-benzimidazol-2-il]tio]metil]-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (I), descrito aquí por primera vez, y sus sales de adición o solvatos, utilizables industrialmente en la síntesis del producto comercial lansoprazol (III). También es objeto de la presente invención el proporcionar los siguientes dos productos como intermedios para la síntesis del producto (I): el N-óxido de 2-clorometil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina, de fórmula (VI), y el N-óxido de 2-[[[1H-benzimidazol-2-il]tio]metil]-3-metil-4-nitropiridina, de fórmula (VIII), los cuales se describen aquí por primera vez.
 20

Respecto a lo conocido en la técnica y como estrategia general de síntesis de lansoprazol, la presente invención ofrece las ventajas de mejor rendimiento global y mayor pureza en el producto obtenido. Todo ello se ilustra en los siguientes ejemplos.
 25

Ejemplos

30 Ejemplo 1:

Obtención de N-óxido de 2-clorometil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (VI).

35 Se disolvieron 4.42 g de N-óxido de 2,3-dimetil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (V) y 121 mg de benzamida en 50 mL de CHCl_3 . Se añadieron 9.3 g de ácido tricloroisocianúrico y se calentó 4 h a 40-50°C. Se filtró sobre celite y se lavó con cloroformo. Se añadieron 50 mL de agua; se alcalinizó con NaOH 2N y se agitó 10 min. Se decantó y se extrajo dos veces la fase acuosa con cloroformo. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl , se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El producto obtenido se cromatógrafió sobre SiO_2 con $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 10:1, proporcionando 4.2 g (82%) del compuesto del título en forma de sólido blanco-marfil de intervalo de fusión 73-87 °C y con las siguientes características espectroscópicas:
 40

IR (KBr, cm^{-1}): 3011 (H-C aromático), 1456, 1272 y 1250 (C-F), 1161 (C-O), 1111, 783.
 45 $^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3 , δ): 2.36 (s, CH_3 , 3H); 4.45 (q, OCH_2 , 2H, $J=7.78$ Hz); 4.97 (s, CH_2Cl , 2H); 6.79 (d, $\text{HC}=\text{C-O}$, 1H, $J=7.24$ Hz); 8.22 (d, $\text{HC}=\text{N}$, 1H, $J=7.24$ Hz).

Ejemplo 2:

50 *Obtención de N-óxido de 2-[[[1H-benzimidazol-2-il]tio]metil]-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (I).*

Método A: Sobre una suspensión de 1 g de N-óxido de 2-clorometil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (VI) y de 0.59 g de 2-mercaptobenzimidazol en 12 mL de metanol, se añadieron, a temperatura ambiente y en el intervalo de 10 min, 4.5 mL de NaOH 2N. Se agitó 1 h y se añadieron 5 mL de agua, se evaporó a vacío el metanol y se extrajo tres veces con $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 10:1. Se secó con Na_2SO_4 , filtró y evaporó a sequedad. Se obtuvieron 1.08 g (75%) del producto del título en forma de sólido ligeramente amarillo de p.f. 184-7 °C (descomposición), con las siguientes características espectroscópicas:
 55

60 IR (KBr, cm^{-1}): 3100-3033 (H-C aromático), 2922 (H-C alifático), 1450, 1428, 1261 (C-F), 1161 (C-O), 978, 767.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): 2.32 (s, CH_3 , 3H); 4.80 (s, CH_2S , 2H); 4.89 (q, CH_2O , 2H, $J=8.6$ Hz); 7.10 y 7.42

ES 2 063 705 A1

(m, H-Ar, 4H); 7.21 (d, HC=C-O, 1H, J=7.34 Hz); 8.33 (d, HC=N, 1H, J=7.34 Hz).

Método B: Sobre una suspensión de 3.16 g de N-óxido de 2-[[[1H-benzimidazol-2-il]tio]metil]-3-metil-4-nitropiridina (VIII) en 20 mL de acetonitrilo, se añadieron 8 mL de trifluoroetanol, 0.2 g de cloruro de benzilitributílamonio y 3.4 g de K₂CO₃. Se mantuvo la mezcla durante 20 h a 60 °C, tras lo cual se enfrió a temperatura ambiente, se mantuvo en agitación durante 1 h y se filtró. Se evaporó a sequedad la solución, se añadieron 50 mL de una solución de NaCl próxima a saturación y se extrajo con CHCl₃. Se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se cromatógrafió sobre SiO₂ con CHCl₃:MeOH 10:1 proporcionando 2.40 g (65%) del producto del título con análogas características a las del producto obtenido por el Método A.

Ejemplo 3:

Transformación del intermedio (I) en 2 - [[[3 - metil - 4 - (2, 2, 2 - trifluoroetoxi) - 2 - piridil] metil] tio] - 1H - benzimidazol (II).

- a) Se disolvió 1 g de intermedio (I) en una mezcla de 7 mL de ácido acético y 10 mL de DMF. Se enfrió a 0-5 °C y se adicionó 1 mL de PCl₃ en 10 mL de CHCl₃, a lo largo de unos 10 min. Se mantuvo la mezcla a 40-5 °C durante 12 h. Se evaporó a sequedad el cloroformo y se alcalinizó con NaOH 2N (aproximadamente 5 mL) enfriado a 0-5 °C. Se filtró, lavó con agua y secó. Se obtuvieron 0.90 g (95%) del producto (II) del título en forma de sólido beige de p.f. 142-5 °C, con las siguientes características espectroscópicas:
- IR (KBr, cm⁻¹): 3056 (H-C aromático), 2978, 1588, 1572, 1444, 1255 (C-F), 1161 (C-O), 1105, 977, 855, 744.
- ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 2.24 (s, CH₃, 3H); 4.72 (s, CH₂S, 2H); 4.90 (q, OCH₂, 2H, J=8.76 Hz); 7.08 (d, HC=C-O, 1H, J=5.7 Hz); 7.12 y 7.37 y 7.52 (m, H-Ar, 4H); 8.3 (d, HC=N, 1H, J=5.7 Hz).
- b) Una disolución de 2 g del intermedio (I) en 20 mL de DMF se enfrió a 0-5 °C y sobre ella se añadieron 2 mL de PCl₃ gota a gota. Una vez finalizada la adición, se dejó reaccionar 2 h a temperatura ambiente. Se alcalinizó con 100 mL de Na OH 2N y se enfrió a 0-5 °C. El precipitado formado se filtró, lavó con agua, y secó. Se obtuvieron 1.54 g (81%) del producto del título con idénticas características que las descritas en el apartado a).

Ejemplo 4:

Obtención de N-óxido de 2-clorometil-3-metil-4-nitropiridina (VII).

Se disolvieron 1.68 g de N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina (IV) y 35 mg de benzamida en 15 mL de tricloroetileno. Se añadieron 2.32 g de ácido tricloroisocianúrico y se calentó 2 h a 80 °C y 1 h a refljo. Se añadieron 5 mL de cloroformo, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre celite. Se agitó con 25 mL de agua y se alcalinizó con NaOH 2N. Tras decantar la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo dos veces con CHCl₃. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y evaporó a sequedad. El sólido amarillo se cristalizó de acetato de etilo, se enfrió, filtró y secó. Así se obtuvieron 0.83 g (41%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo de p.f. 118-122°C y con las siguientes características espectroscópicas:

IR (KBr, cm⁻¹): 3089, 3033, 1594, 1572, 1517, 1339, 1300, 1272, 1189, 1022, 833, 622.

¹H-RMN (DCCl₃, δ): 2.69 (s, CH₃, 3H); 4.94 (s, CH₂, 2H); 7.87 (d, HC=C, 1H, J=7.24 Hz); 8.23 (d, HC=N, 1H, J=7.24 Hz)

Ejemplo 5:

Obtención de N-óxido de 2-[[[1H-benzimidazol-2-il]tio]metil]-3-metil-4-nitropiridina (VIII).

Sobre una suspensión de 1.6 g de N-óxido de 2-clorometil-3-metil-4-nitropiridina (VII) y de 1.2 g de 2-mercaptopbenzimidazol en 18 mL de metanol, se añadieron, a temperatura ambiente y en el intervalo de 10 min, 6 mL de NaOH 2N. Se dejó 1 h a temperatura ambiente y con agitación; se añadieron 18 mL de agua y se evaporó el metanol. Se filtró, se lavó con NaOH 2H y después con agua, y se secó. Se obtuvieron 1.54 g (62%) del producto del título en forma de sólido amarillo de p.f. 202-3 °C, con las siguientes características espectroscópicas:

ES 2 063 705 A1

IR (KBr, cm^{-1}): 3192 (N-H), 3096, 1531, 1435, 1339, 1280, 1016, 771.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d₆, δ): 2.63 (s, CH₃, 3H); 4.84 (s, CH₂, 2H); 7.13 y 7.45 (m, H-Ar, 4H); 7.01 (d, HC=C, 1H, J=7.18 Hz); 8.44 (d, HC=N, 1H, J=7.18 Hz).

5

Ejemplo 6:

Obtención de lansoprazol (III).

10 20 mg de acetilacetonato de vanadilo se disolvieron en 45 mL de etanol y se añadieron 5 g de 2-[[[3-metil-4 -(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]-1H -benzimidazol (II). A continuación se añadieron a temperatura ambiente 2 mL de hidroperóxido de terbutilo al 70 %, disueltos en 5 mL de etanol y a lo largo de 20 min. Después de 2.5 h de reacción, se añadió una disolución de 0.71 g de Na₂S₂O₃ en 5 mL de agua y 0.25 mL de trietilamina, y se agitó durante 0.5 h. Se enfrió a 0-5 °C, se filtró y se lavó 15 con solución fría de etanol:trietilamina 100:1. Se escurrió y secó, obteniéndose 4.7 g (95%) del producto del título en forma de sólido blanco de p.f. 168-70 °C, cuyas características espectroscópicas coincidieron plenamente con las descritas en la literatura y con las de una muestra patrón.

20

25

30

35

40

45

50

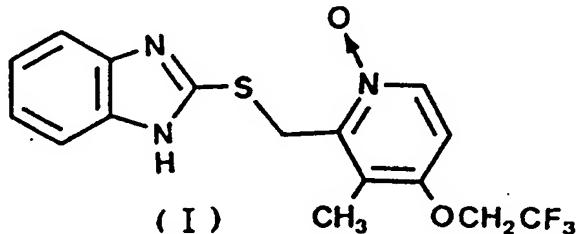
55

60

REIVINDICACIONES

1. Producto intermedio para la síntesis de lansoprazol caracterizado por la fórmula (I) o el nombre N-óxido de 2-[[[1H-benzimidazol-2-il]tio]metil]-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina, así como sus solvatos o sales de adición.

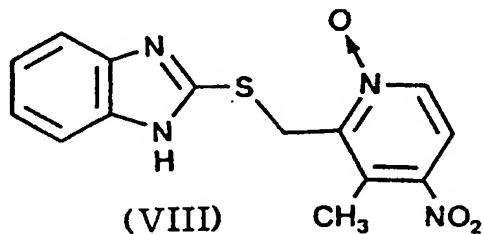
10



15

2. Producto intermedio para la síntesis del producto (I) de la reivindicación 1, caracterizado por la fórmula (VIII) o el nombre N-óxido de 2-[[[1H -benzimidazol-2-il]tio]metil]-3-metil-4-nitropiridina.

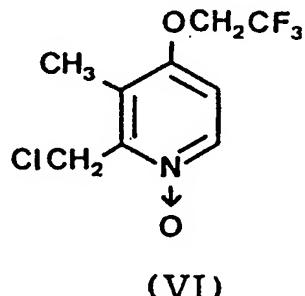
25



30

3. Producto intermedio para la síntesis del producto (I) de la reivindicación 1, caracterizado por la fórmula (VI) o el nombre N-óxido de 2-clorometil-3 -metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina.

40



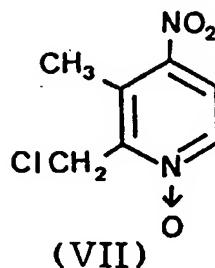
45

4. Procedimiento de preparación del producto (I) de la reivindicación 1 caracterizado porque se parte del N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina y se realiza la siguiente secuencia de transformaciones, usando reactivos y disolventes habituales:

55 a) cloración del N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina para dar el N-óxido de 2-clorometil-3-metil-4-nitropiridina (VII);

60

5
10



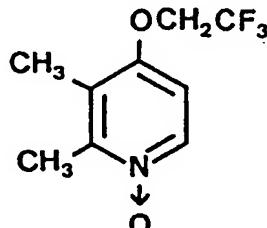
- b) condensación entre el N - óxido de 2 - clorometil - 3 - metil - 4 - nitropiridina (VII) y 2 - mercaptobenzimidazol para dar el N-óxido de 2-[[[1H-benzimidazol-2 -il]tio]metil]-3-metil-4-nitropiridina (VIII) de la reivindicación 2.
- c) reacción entre el N-óxido de 2-[[[1H-benzimidazol-2 -il]tio]metil]-3-metil-4-nitropiridina (VIII) y 2,2,2 -trifluoroetanol en medio básico para dar el producto (I), seguida -si se requiere- de la adición de los disolventes, ácidos o bases necesarios para la obtención de los correspondientes solvatos o sales de adición de (I).

5. Procedimiento de preparación del producto (I) de la reivindicación 1 caracterizado porque se parte del N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina y se realiza la siguiente secuencia de transformaciones, usando reactivos y disolventes habituales:

25

- a) reacción entre el N-óxido de 2,3-dimetil-4 -nitropiridina y el 2,2,2-trifluoroetanol en medio básico para dar el N-óxido de 2,3-dimetil-4-(2,2,2 -trifluoroetoxi)piridina (V);

30



35

40

45

50

55

- b) cloración del N-óxido de 2,3-dimetil-4-(2,2,2 -trifluoroetoxi)piridina (V) para dar el N-óxido de 2-clorometil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (VI) de la reivindicación 3.
- c) condensación entre el N-óxido de 2-clorometil-3 -metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (VI) y 2-mercaptobenzimidazol para dar el producto (I) seguida, si se requiere, de la adición de los disolventes, ácidos o bases necesarios para la obtención de los correspondientes solvatos o sales de adición de (I).

6. Procedimiento de utilización del producto (I) de la reivindicación 1 como intermedio en la síntesis de lansoprazol (III), caracterizado porque el grupo N-óxido de piridina de (I) se reduce a piridilo mediante un sistema reductor, dando el 2-[[[3-metil-4-(2,2,2 -trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]-1H-benzimidazol (II), y posteriormente el grupo sulfuro de (II) se oxida a grupo sulfóxido mediante un sistema oxidante, dando el producto (III).

7. Procedimiento según la reivindicación 6 donde el sistema oxidante es una solución de hidroperóxido de ter-butilo en presencia de un compuesto de vanadio como catalizador.
8. Procedimiento según la reivindicación 7 donde el compuesto de vanadio se elige entre pentóxido de vanadio, metavanadato sódico y acetilacetonato de vanadilo.

ES 2 063 705 A1

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6-8 donde el sistema reductor para transformar (I) en (II) se elige entre tricloruro de fósforo, trifenilfosfina, cinc en medio ácido, dióxido de azufre en presencia de agua, e hidrogenación catalítica.

5 10. Procedimiento según la reivindicación 9 donde el sistema reductor es tricloruro de fósforo en cloroformo, dimetilformamida o sus mezclas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

(11) ES 2 063 705

(21) N.º solicitud: 9301312

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 14.06.93

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.5: C07D 401/12 // (C07D 401/12, 213:89, 235:28)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES-A-2023609 (INKE, S.A.) * Todo el documento *	1-10
A	ES-A-2036948 (CENTRO GENESIS PARA LA INVESTIGACION, S.L.) * Todo el documento *	1-10
A	EP-A-0174726 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, Ltd.) * Todo el documento *	1-10
A	EP-A-0302720 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, Ltd.) * Todo el documento *	1-10

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 30.06.94	Examinador E. Albarán Gómez	Página 1/1
--	--------------------------------	---------------